

学位授与番号	甲第 1930 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 22 日
氏 名	坂口 純子
学位論文題目	Aberrant expression and mutations of TGF- β receptor type II gene in endometrial cancer (子宮内膜癌における TGF- β II 型受容体の発現異常と突然変異)

論文審査委員	主 査	教 授	西 條 清 史
	副 査	教 授	並 木 幹 夫
			源 利 成

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Transforming growth factor (TGF)- β は上皮細胞、血管内皮細胞、血球系細胞など、多くの細胞に対して増殖抑制作用を有する。TGF- β は細胞膜上の II 型受容体 (TGF- β receptor type II ; T β RII) に結合し、I 型受容体 (TGF- β receptor type I ; T β RI)、細胞内伝達物質 Smads を介して細胞周期を抑制するタンパクを誘導する。TGF- β シグナルの異常は多くの癌で報告されており、TGF- β シグナル伝達に関わるタンパクは癌抑制経路として知られている。子宮内膜では癌化の過程で TGF- β 抵抗性を獲得することが示唆されているがそのメカニズムは不明である。本研究では、T β RII 発現および遺伝子変異に注目し、子宮内膜癌患者を対象に解析した。

研究に用いた組織は金沢大学医学部附属病院産科婦人科で子宮摘出手術を受けた患者から同意の下に提供された。RT-PCR 法を用いて T β RII mRNA 発現量を測定したところ、子宮内膜癌の mRNA 発現量は正常子宮内膜と比較して、有意に減少していた。Bisulfite sequencing 法を用いて T β RII 遺伝子プロモーター領域にある CG ジヌクレオチド(CpG)のシトシンメチル化頻度を調べたが、メチル化は検出されなかった。このことから T β RII 遺伝子プロモーター領域にある CpG のシトシンメチル化が T β RII mRNA 発現低下には寄与していないことが示唆された。T β RII 遺伝子変異の有無を調べたところ、子宮内膜癌 53 例中 8 例(15.1%)でエクソン 3 にあるアデニン繰り返し配列にフレームシフト変異が認められた。この変異はミスマッチ修復遺伝子 MLH1 の機能低下および、マイクロサテライト不安定性と有意な相関があった。このことから、T β RII 遺伝子のアデニン繰り返し配列はミスマッチ修復異常の標的であることが示唆された。

本研究では、子宮体癌組織において T β RII mRNA 発現低下と、ミスマッチ修復異常を介した T β RII 遺伝子のフレームシフト変異が起きていることを明らかにした。この二つのメカニズムによる T β RII 機能低下の結果として子宮内膜が TGF- β シグナル抵抗性を獲得し、これが子宮内膜癌の発生、進行に関与していると考えられる。

以上の研究成績は子宮内膜癌メカニズムの解明に有用であり、本論文は博士 (医学) に値すると判断する。